

«УТВЕРЖДАЮ»

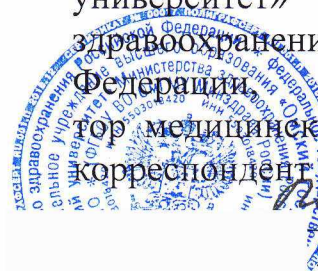
Ректор федерального государственного
бюджетного образовательного учрежде-
ния высшего образования «Омский
государственный медицинский
университет»

Министерства
Российской

Здравоохранения
Федерации

док-

тор медицинских наук, профессор, член-
корреспондент РАН,



М.А. Ливзан

2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Айрапетян Лидии Артуровны на тему: «Клиническое и диагностическое значение полиморфизмов некоторых генов системы гемостаза при дисплазии соединительной ткани», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 – внутренние болезни

Актуальность темы диссертационной работы

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) относится к значимым медико-социальным проблемам. Присутствуя в организме человека повсеместно, соединительная ткань в случаях её несостоятельности обуславливает поражение большинства органов и систем, вызывая при этом многообразие клинических симптомов и синдромов. Некоторые симптомы появляются уже в детском и юношеском возрасте, снижая качество жизни, другие проявляют себя позже – на этапе возникновения «возрастных» заболеваний, приводя к существенным отклонениям их тяжести и течения от таковых у лиц, не имеющих проявлений ДСТ.

Среди разнообразных клинических признаков дисплазии соединительной ткани особая роль принадлежит тромботическим и геморрагическим проявлениям, которые могут манифестировать в молодом возрасте спонтанно, но в подавляющем большинстве случаев возникают в ситуациях особых нагрузок на систему гемостаза (например, при оперативных вмешательствах,

при беременности и родах). Прогнозировать их развитие в таких случаях на данном этапе изучения проблемы ДСТ представляется весьма затруднительным. Поэтому изучение генетических аспектов гемостаза с возможной их проекцией на доступные визуализации стигмы дисэмбриогенеза для формирования диагностических и прогностических критериев возможных нарушений в системе гемостаза представляет значительный клинический интерес и определяет актуальность диссертационной работы Л.А. Айрапетян.

**Научная новизна исследования, полученных
результатов, выводов и практических рекомендаций**

В диссертационной работе впервые изучено и проанализировано распределение полиморфных вариантов генов плазменного, сосудисто-тромбоцитарного звеньев гемостаза, а также генов, контролирующих ферментный цикл гомоцистеина, у пациентов с дисплазией соединительной ткани в зависимости от отягощенного по тромботическому и геморрагическому синдромам и по диспластическим проявлениям семейного анамнеза, от вида диспластического фенотипа, присутствия отдельных стигм дисэмбриогенеза. Впервые обнаружена более высокая частота встречаемости гомозиготных по «аллелю риска» мутаций генов тромбоцитарных рецепторов – гликопротеина Ia (ITGA2) и гликопротеина IIIa (ITGB3) у лиц женского пола. Установлена связь фенотипа повышенной диспластической стигматизации с полиморфизмами генов ITGB3, фактора свёртывания крови FXIIIa1 и генов метаболизма гомоцистеина (MTR, MTRR). Автором диссертации впервые определена взаимосвязь мутаций генов тромбоцитарных рецепторов (ITGA2, ITGB3) и семейных случаев тромбозов и геморрагий или указаний на наличие признаков соединительнотканной дисплазии в семейном анамнезе. Также впервые установлены ассоциации мутаций генов тромбофилии с конкретными внешними диспластическими признаками и малыми аномалиями развития и с рядом висцеральных стигм дисэмбриогенеза (аномалиями сердца, почек и желчного пузыря). Полученные оригинальные результаты позво-

лили диссертанту сформировать новый диагностический подход к обследованию молодых людей с дисплазией соединительной ткани.

Значимость полученных результатов для медицинской науки и практики

Результаты диссертации Л.А. Айрапетян имеют существенное значение для практического здравоохранения. Установленные взаимосвязи внешних и висцеральных стигм дисэмбриогенеза с полиморфизмами конкретных генов или комбинаций генов, контролирующих гемостаз, в группах лиц с наличием и отсутствием того или иного признака позволили автору предложить для использования на практике серию клинико-генетических сопоставлений, включающих семейные случаи соединительнотканной дисплазии и указания на наличие тромбозов и геморрагий в семейном анамнезе, наличие у пациентов долихостеномелии и арахнодактилии, феномена тонкой, легко ранимой кожи, комплекса зубных аномалий, выявление эхокардиографических признаков аномально расположенных хорд и изолированного митрального пролапса, особенно у женщин в случаях с патологией беременности, ряд других признаков, составивших основу практических рекомендаций в первую очередь для врача общей практики, терапевта и кардиолога. Результаты диссертации Л.А. Айрапетян могут быть рекомендованы к широкому внедрению в практическое здравоохранение.

Степень обоснованности и достоверности положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Результаты исследования базируются на репрезентативном клиническом материале, включающем 100 молодых пациентов с признаками соединительнотканной дисплазии и 100 здоровых лиц, не имеющих этих признаков либо имеющих их ограниченное существующими рекомендациями количество. Использованные в работе клинические, лабораторные и инструментальные методы, включающие определение полиморфизмов в генах, контролирующих различные этапы гемостаза, современны, информативны, отвечают поставленным цели и задачам. При обработке результатов исполь-

зованы адекватные и современные методы статистического анализа, что характеризует объективность и достоверность полученных научных данных.

Высокий методологический уровень и комплексный подход к решению поставленных задач позволили автору успешно реализовать цель диссертационного исследования. Выводы сделаны на основании системного анализа литературных данных, подтверждающих гипотезу о связи признаков соединительнотканной дисплазии и полиморфизмов генов системы гемостаза и фолатного цикла, а также на основании полученных результатов, обработанных с использованием современных методов статистического анализа.

Выводы диссертации полностью соответствуют задачам исследования и отражают основные результаты.

Представленные в диссертации данные хорошо иллюстрированы: таблицами и рисунками. Основные положения, выносимые на защиту, логично вытекают из содержания работы и отражают основные её результаты. Практические рекомендации четко сформулированы, аргументированы, доступны для внедрения в практику. Достаточный объем клинического материала, корректность методик обследования и проведенных расчетов позволяют считать выводы и научные положения автора обоснованными и достоверными.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Айрапетян Лидии Артуровны «Клиническое и диагностическое значение полиморфизмов некоторых генов системы гемостаза при дисплазии соединительной ткани» написана по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, клинической характеристики больных и методов исследования, главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа иллюстрирована 30 таблицами, 11 рисунками.

Материал диссертации включает большой объем научной информации, не имеющей аналогов по данной проблеме. На основании полученных ре-

зультатов автором диссертации выдвинут ряд обоснованных положений, в том числе касающихся выявления факторов риска и соответственно предрасположенности (генетической) к возникновению тромботических либо геморрагических осложнений в случаях сопутствующих заболеваний, оперативных вмешательств, беременности у лиц с внешними и висцеральными признаками дисплазии соединительной ткани. Полученные автором данные имеют научное и важное практическое значение, позволяя на основе клинических характеристик пациентов прогнозировать конкретные отклонения в составе тромбофилических генов, осуществлять их изучение и в дальнейшем проводить мониторинг свёртывающей системы крови.

Сформулированные автором выводы полностью отвечают поставленным задачам работы, практические рекомендации научно обоснованы и логично вытекают из материалов исследования.

**Конкретные рекомендации по использованию
результатов и выводов, приведенных в диссертации**

В связи с важностью для терапии проблем, рассматриваемых в диссертации, и, учитывая полученные автором результаты, целесообразно продолжить научные исследования по данной теме в медицинских вузах Российской Федерации. Полученные результаты должны быть представлены в образовательных программах дополнительного профессионального образования – в программах для циклов повышения квалификации врачей и профессиональной переподготовки по специальности «Внутренние болезни». Кроме того, материалы диссертации целесообразно представить в образовательных мероприятиях (конгрессы, симпозиумы, мастер-классы и др.), аккредитованных в системе непрерывного медицинского образования.

Практическую значимость работы можно оценить широким внедрением её результатов в деятельность лечебных учреждений здравоохранения Ставропольского и Краснодарского края. Основные положения работы, выводы и практические рекомендации внедрены в практику работы врачей ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», ГБУЗ СК «Крае-

вой клинический кардиологический диспансер» г. Ставрополя, МБУЗ «Городская поликлиника №19» г. Краснодара. Результаты диссертационного исследования используются при чтении лекций и проведении практических занятий на кафедре госпитальной терапии, кафедре поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

На основании изложенного выше следует считать, что полученные в диссертационной работе Л.А. Айрапетян результаты имеют важное значение для медицинской науки и практического здравоохранения. Оформленные в качестве методических рекомендаций они могут быть использованы в клинической практике врачей диагностических и лечебно-профилактических учреждений, а также в научной деятельности сотрудников научно-исследовательских учреждений, лабораторий, отделов, занятых изучением проблемы дисплазии соединительной ткани.

Полнота опубликования, обсуждения результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации результатов диссертаций на соискание учёных степеней кандидата и доктора медицинских наук – Медицинском вестнике Северного Кавказа (2020, 2021) и журнале «Терапия» (2020). В опубликованных работах полностью раскрыты основные положения диссертации.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на конференциях терапевтов разного уровня, в том числе всероссийских с международным участием.

Соответствие содержания автореферата

основным идеям и выводам диссертации

Основные положения, выводы и практические рекомендации диссертации «Клиническое и диагностическое значение полиморфизмов некоторых генов системы гемостаза при дисплазии соединительной ткани» в полной

мере изложены в автореферате и объективно отражают основное содержание диссертации. Автореферат написан грамотным научным языком.

Замечания

Принципиальных замечаний нет. К отдельным недостаткам диссертации можно отнести некоторые опечатки, отдельные стилистически несовершенные предложения. Уменьшение количества таблиц в диссертации за счёт трансформации в рисунки могло бы уменьшить общий объём диссертационной работы. Указанные недочеты не имеют принципиального значения и не влияют на общую положительную оценку диссертации.

Отмечая высокий уровень проделанной работы, тем не менее, хотелось бы в плане научной дискуссии задать автору ряд вопросов:

1. Что Вы понимаете под терминами: дисплазия соединительной ткани, дисплазия органа, малые аномалии развития?

2. Чем можно объяснить связь малых аномалий сердца с частотой встречаемости полиморфизма гена ITGA2- α 2:807 C/T ($p=0,003$) и снижение случаев полиморфизма MTRR: 66A/G ($p<0,001$) в сопоставлении с группой без MAC и с контролем и встречаемости гетерозигот обоих генов тромбоцитарных рецепторов – ITGA2- α 2:807 C/T + ITGB-3 β :1565 T/C?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Айрапетян Лидии Артуровны: «Клиническое и диагностическое значение полиморфизмов некоторых генов системы гемостаза при дисплазии соединительной ткани» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, выполненной лично автором на кафедре госпитальной терапии Ставропольского государственного медицинского университета в соответствии с планом научных исследований университета, в которой на основе изучения ассоциаций полиморфных вариантов генов тромбофилии с признаками дисплазии соединительной ткани предложено новое решение задачи по оптимизации диагностических мероприятий у пациентов молодого возраста с соединительнотканной дисплазией, что имеет

существенное значение для клиники внутренних болезней, практического здравоохранения и медицины в целом.

По своей форме, научной цели, задачам и содержанию, а также научной и практической значимости результатов диссертационное исследование Айрапетян Лидии Артуровны: «Клиническое и диагностическое значение полиморфизмов некоторых генов системы гемостаза при дисплазии соединительной ткани», представленное на соискание ученой степени кандидата наук, соответствует специальности 3.1.18 – внутренние болезни и отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановления Российской Федерации от 11.09.2021 г. № 1539) в части требований, предъявляемых к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 – внутренние болезни.

Материалы диссертационного исследования и отзыв обсуждены, одобрены и утверждены на заседании кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации «13» февраля 2023 года, протокол №19.

Заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО, доктор медицинских наук по специальности 14.01.04 (3.1.18) – внутренние болезни, доцент

Подпись _____
заверяю _____
Начальник управления кадров
В.И. Луговой

С/о

Друк Инна Викторовна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
644099, Российская Федерация, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, д. 12